

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1. Composición

OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Cada comprimido recubierto contiene:

Olmesartan medoxomilo	40,000 mg
Amlodipino (como besilato).....	5,000 mg
Hidroclorotiazida	12,500 mg

Excipientes c.s.: Povidona, almidón de maíz pregelatinizado, celulosa microcristalina silicificada, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, (alcohol polivinílico, macrogol, dióxido de titanio, talco, Óxido de hierro amarillo)

2. Clasificación Farmacológica y / o Terapéutica

Antagonistas de la angiotensina II, bloqueadores de los canales del calcio y diuréticos.

Código ATC: C09DX03

3. Propiedades Farmacológicas

3.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de Angiotensina II, bloqueadores de canales de calcio y diuréticos.

Olmesartán medoxomilo / Amlodipino / Hidroclorotiazida es una combinación de un antagonista del receptor de angiotensina II, olmesartán medoxomilo, un bloqueador de los canales de calcio, amlodipino besilato y un diurético tiazídico, hidroclorotiazida. La combinación de estos ingredientes tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que cada componente solo.

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Olmesartán medoxomilo es un antagonista selectivo del receptor de angiotensina II (tipo AT1) activo por vía oral.

La angiotensina II es la hormona vasoactiva primaria del sistema renina-angiotensina-aldosterona y juega un papel importante en la fisiopatología de la hipertensión. Los efectos de la angiotensina II incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio. Olmesartán bloquea los efectos vasoconstrictores y secretores de aldosterona de la angiotensina II al bloquear su unión al receptor AT1 en tejidos que incluyen el músculo liso vascular y la glándula suprarrenal. La acción de olmesartán es independiente de la fuente o ruta de síntesis de angiotensina II. El antagonismo selectivo de los receptores de angiotensina II (AT1) por olmesartán produce aumentos en los niveles plasmáticos de renina y las concentraciones de angiotensina I y II, y cierta disminución en la concentración plasmática de aldosterona.

En la hipertensión, olmesartán medoxomilo causa una reducción dosis-dependiente, de la presión arterial de larga duración. No ha habido evidencia de hipotensión de primera dosis, de taquiflaxia durante el tratamiento a largo plazo o de hipertensión de rebote después de la interrupción brusca de la terapia.

La dosificación con olmesartán medoxomilo una vez al día, proporciona una reducción efectiva y suave de la presión arterial durante el intervalo de dosis de 24 horas. La dosificación diaria produce disminuciones similares en la presión arterial, así como la dosificación dos veces de la misma dosis diaria total.

Con el tratamiento continuo, las reducciones máximas en la presión arterial se logran a las 8 semanas después del inicio de la terapia, aunque una proporción sustancial del efecto de disminución de la presión arterial ya se observa después de 2 semanas de tratamiento.

Todavía no se conoce el efecto del olmesartán medoxomilo sobre la mortalidad y morbilidad.

El estudio aleatorizado de olmesartán y la prevención de microalbuminuria por diabetes (ROADMAP) en 4447 pacientes con diabetes tipo 2, normo-albuminuria y al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, investigó si el tratamiento con olmesartán podría retrasar la aparición de microalbuminuria. Durante el seguimiento promedio de 3,2 años, los pacientes recibieron olmesartán o placebo además de otros agentes antihipertensivos, excepto los inhibidores de la ECA o los ARBs.

Para el objetivo primario, el estudio demostró una reducción significativa del riesgo en el tiempo de aparición de microalbuminuria, a favor del olmesartán. Después del ajuste por las diferencias de BP, esta reducción del riesgo ya no fue estadísticamente significativa. El 8,2% (178 de 2160) de los pacientes en el grupo de olmesartán y el 9,8% (210 de 2139) en el grupo de placebo desarrollaron microalbuminuria.

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Para los puntos finales secundarios, ocurrieron eventos cardiovasculares en 96 pacientes (4,3%) con olmesartán y en 94 pacientes (4,2%) con placebo. La incidencia de mortalidad cardiovascular fue mayor con olmesartán en comparación con el tratamiento con placebo (15 pacientes (0,7%) vs. 3 pacientes (0,1%)), a pesar de tasas similares para accidente cerebrovascular no mortal (14 pacientes (0,6%) vs. 8 pacientes (0,4%)), infarto de miocardio no fatal (17 pacientes (0,8%) vs. 26 pacientes (1,2%)) y mortalidad no cardiovascular (11 pacientes (0,5%) vs. 12 pacientes (0,5%)). La mortalidad general con olmesartán aumentó numéricamente (26 pacientes (1,2%) vs. 15 pacientes (0,7%)), que se debió principalmente a un mayor número de eventos cardiovasculares fatales.

La incidencia de olmesartán en la reducción en la etapa terminal de la enfermedad renal en la nefropatía diabética (ORIENT) investigó los efectos del olmesartán en los resultados renales y cardiovasculares en 577 pacientes japoneses y chinos diabéticos tipo 2 aleatorizados con nefropatía manifiesta. Durante un seguimiento promedio de 3,1 años, los pacientes recibieron olmesartán o placebo además de otros agentes antihipertensivos, incluidos los inhibidores de la ECA.

El criterio de valoración compuesto primario (tiempo hasta el primer evento de duplicación de la creatinina sérica, enfermedad renal en etapa terminal, muerte por todas las causas) ocurrió en 116 pacientes en el grupo de olmesartán (41,1%) y 129 pacientes en el grupo de placebo (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75 a 1,24); p = 0,791). El criterio de valoración cardiovascular secundario compuesto se produjo en 40 pacientes tratados con olmesartán (14,2%) y 53 pacientes tratados con placebo (18,7%). Este criterio de valoración cardiovascular compuesto incluyó la muerte cardiovascular en 10 pacientes (3,5%) que recibieron olmesartán versus 3 (1,1%) que recibieron placebo, mortalidad general 19 (6,7%) versus 20 (7,0%), accidente cerebrovascular no fatal 8 (2,8%) versus 11 (3,9%) e infarto de miocardio no fatal 3 (1,1%) versus 7 (2,5%), respectivamente.

El componente amlodipino de la combinación de olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida es un bloqueador de los canales de calcio que inhibe la entrada transmembrana de iones de calcio a través de los canales de tipo L dependientes del potencial en el corazón y el músculo liso. Los datos experimentales indican que amlodipino se une a los sitios de unión a dihidropiridina y no dihidropiridina. Amlodipino es relativamente vaso-selectivo, con un mayor efecto sobre las células del músculo liso vascular que sobre las células del músculo cardíaco. El efecto antihipertensivo de amlodipino se deriva de un efecto relajante directo sobre la arteria del músculo liso, lo que conduce a una disminución de la resistencia periférica y, por lo tanto, de la presión arterial.

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

En pacientes hipertensos, amlodipino causa una reducción de la presión arterial de larga duración, dosis-dependiente. No ha habido evidencia de hipotensión de primera dosis, de taquifilaxia durante el tratamiento a largo plazo o de hipertensión de rebote después de la interrupción abrupta de la terapia.

Después de la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipino produce una reducción efectiva de la presión arterial en las posiciones supina, sentada y de pie. El uso crónico de amlodipino no está asociado con cambios significativos en la frecuencia cardíaca o de niveles plasmáticos de catecolaminas. En pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino reducen la resistencia vascular renal y aumentan la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal efectivo, sin cambiar la fracción de filtración ni la proteinuria.

En estudios hemodinámicos en pacientes con insuficiencia cardíaca y en estudios clínicos basados en pruebas de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca clase II-IV de la NYHA, se encontró que amlodipino no causa ningún deterioro clínico, medido por la tolerancia al ejercicio, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y los signos clínicos y síntomas.

Un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para evaluar pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA de clase III-IV de la NYHA recibiendo digital, diuréticos e inhibidores de la ECA ha demostrado que amlodipino no condujo a un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En un estudio de seguimiento, a largo plazo, controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA III y IV sin síntomas clínicos o hallazgos objetivos sugestivos de enfermedad isquémica subyacente, en dosis estables de inhibidores de la ECA, digital, y diuréticos, amlodipino no tuvo efecto sobre la mortalidad total o cardiovascular. En esta misma población, amlodipino se asoció con un aumento de informes de edema pulmonar a pesar de no haber diferencias significativas en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo.

Un estudio aleatorizado doble ciego de morbilidad y mortalidad llamado Tratamiento Antihipertensivo y Reductor de Lípidos para prevenir Ataques Cardíacos (ALLHAT) se realizó para comparar las nuevas terapias farmacológicas: amlodipino 2,5-10 mg / día (bloqueador de los canales de calcio) o lisinopril 10-40 mg / día (inhibidor de la ECA) como terapias de primera línea, respecto de aquellas con diuréticos tiazídico, clortalidona 12,5-25 mg / día en hipertensión leve a moderada."

Un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años o más fueron aleatorizados y seguidos durante un promedio de 4,9 años. Los pacientes tenían al menos un factor de riesgo adicional CHD, incluyendo: infarto de miocardio previo o accidente cerebrovascular (> 6 meses antes de la inscripción) o documentación de otra CVD aterosclerótica (51,5% en general), diabetes tipo 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

/ dL (11,6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%), tabaquismo actual (21,9%).

El punto final primario fue un compuesto de CHD fatal o infarto de miocardio no fatal. No hubo diferencias significativas en el punto final primario entre la terapia basada en amlodipino y la terapia basada en clortalidona: RR 0,98; 95%CI (0,90 a 1,07) p = 0,65. Entre los criterios de valoración secundarios, la incidencia de insuficiencia cardíaca (componente de un criterio de valoración cardiovascular combinado) fue significativamente mayor en el grupo de amlodipino en comparación con el grupo de clortalidona (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95%CI [1,25-1,52] p <0,001). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en todas las causas de mortalidad entre la terapia basada en amlodipino y la terapia basada en clortalidona. RR 0,96 95%CI [0,89-1,02] p = 0,20.

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. El mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos no se conoce completamente. Las tiazidas afectan los mecanismos tubulares renales de la reabsorción de electrolitos, aumentando directamente la excreción de sodio y cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. La acción diurética de la hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina plasmática y aumenta la secreción de aldosterona, con el consiguiente aumento de la pérdida urinaria de potasio y bicarbonato, y disminución del potasio sérico. El enlace renina-aldosterona está mediado por angiotensina II y, por lo tanto, la administración conjunta de un antagonista del receptor de angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociada con diuréticos tiazídicos. Con hidroclorotiazida, el inicio de la diuresis ocurre aproximadamente a las 2 horas y el efecto máximo ocurre aproximadamente a las 4 horas después de la dosis, mientras que la acción persiste durante aproximadamente 6-12 horas.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que el tratamiento a largo plazo con monoterapia con hidroclorotiazida reduce el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular.

Resultados de estudios clínicos.

En un estudio de 12 semanas, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos en 2.492 pacientes (67% pacientes caucásicos), el tratamiento con olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida 40 mg / 10 mg / 25 mg resultó en reducciones significativamente mayores en la presión arterial diastólica y sistólica que el tratamiento con cualquiera de las combinaciones duales correspondientes, olmesartán medoxomilo 40 mg más 10 mg de amlodipino, olmesartán medoxomilo 40 mg más hidroclorotiazida 25 mg y amlodipino 10 mg más hidroclorotiazida 25 mg, respectivamente.

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

El efecto adicional de disminución de la presión arterial de comprimidos recubiertos de olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida 40 mg / 10 mg / 25 mg en comparación con las combinaciones duales análogas estaban entre -3,8 y -6,7 mm Hg para la presión arterial diastólica sentado y entre -7,1 y -9,6 mm Hg para la presión arterial sistólica sentado y ocurrieron dentro de las primeras 2 semanas.

Las proporciones de pacientes que alcanzaron el objetivo de presión arterial (<140/90 mm Hg para pacientes no diabéticos y <130/80 mm Hg para pacientes diabéticos) en la semana 12 oscilaron entre 34,9% y 46,6% para los grupos con tratamiento combinado en comparación con el 64,3% para olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida 40 mg / 10 mg / 25 mg.

En un segundo estudio doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos en 2.690 pacientes (99,9% pacientes caucásicos), en tratamiento con olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida (20 mg / 5 mg / 12,5 mg, 40 mg / 5 mg / 12,5 mg, 40 mg / 5 mg / 25 mg, 40 mg / 10 mg / 12,5 mg, 40 mg / 10 mg / 25 mg) resultaron en disminuciones significativamente mayores en la presión arterial diastólica y sistólica en comparación a las combinaciones duales correspondientes, olmesartán medoxomilo 20 mg más amlodipino 5 mg, olmesartán medoxomilo 40 mg más 5 mg amlodipino y olmesartán medoxomilo 40 mg más 10 mg de amlodipino, respectivamente, después de 10 semanas de tratamiento.

El efecto adicional de disminución de la presión arterial de la combinación de olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida en comparación con las combinaciones duales correspondientes fue de -1,3 y -1,9 mm Hg para la presión arterial diastólica sentada y entre -2,7 y -4,9 mm Hg para la presión arterial sistólica sentada.

Las proporciones de pacientes que alcanzaron la meta de presión arterial (<140/90 mm Hg para pacientes no diabéticos y <130/80 mm Hg para pacientes diabéticos) en la semana 10 oscilaron entre 42,7% y 49,6% para los grupos de tratamiento combinado dual en comparación con 52,4% a 58,8% para olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, complementario en 808 pacientes (99,9% pacientes caucásicos) no controlados adecuadamente después de 8 semanas de tratamiento con olmesartán medoxomilo 40 mg más 10 mg de amlodipino, tratamiento de combinación dual con olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida resultó en una reducción de la presión arterial sentada numéricamente adicional de -1,8 / -1,0 mm Hg cuando se trata con olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida 40 mg / 10 mg / 12,5 mg y una reducción de la presión arterial sentada adicional estadísticamente significativa de -3,6 / -2.8 mm Hg cuando se trata con olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida 40 mg / 10 mg /

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

25 mg en comparación con olmesartán medoxomilo 40 mg más la combinación dual de amlodipino 10 mg.

El tratamiento con la terapia de combinación triple olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida 40 mg / 10 mg / 25 mg dio como resultado un porcentaje estadísticamente y significativamente mayor de sujetos que alcanzaron su objetivo de presión arterial en comparación con la terapia de combinación doble olmesartán medoxomilo 40 mg más amlodipino 10 mg (41,3% vs 24,2%); mientras que el tratamiento con la terapia de combinación triple olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida 40 mg / 10 mg / 12,5 mg resultó en un porcentaje numéricamente mayor de sujetos que alcanzaron su objetivo de presión arterial en comparación con la terapia de combinación doble olmesartán medoxomilo 40 mg más amlodipino 10 mg (29,5% vs. 24,2%) en sujetos no controlados adecuadamente con terapia de combinación dual.

El efecto antihipertensivo de la combinación de olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida fue similar independientemente de la edad y el sexo, y fue similar en pacientes con y sin diabetes.

Otra información:

Dos grandes ensayos aleatorizados y controlados (ONTARGET (Telmisartan en curso solo y en combinación con Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han examinado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un bloqueador del receptor de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada de evidencia de daño en el órgano terminal. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios mostraron un efecto beneficioso no significativo sobre los resultados renales y / o cardiovasculares y mortalidad, mientras que se observó un mayor riesgo de hipercalemia, daño renal agudo y / o hipotensión en comparación con la monoterapia. Dadas sus propiedades farmacodinámicas similares, estos resultados también son relevantes para otros inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de angiotensina II.

Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II, por lo tanto, no deben usarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Estudio clínico de Aliskiren en la diabetes tipo 2 usando puntos finales de enfermedades cardiovasculares y renales) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de agregar aliskiren a una

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

terapia estándar de un inhibidor de la ECA o un bloqueador del receptor de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular o ambas. El estudio se terminó antes de tiempo debido a un mayor riesgo de resultados adversos. La muerte cardiovascular y el accidente cerebrovascular fueron numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo y los eventos adversos y los eventos adversos graves de interés (hipercalcemia, hipotensión y disfunción renal) se informaron con mayor frecuencia en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo.

3.2. Propiedades farmacocinéticas

La administración concomitante de olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de ninguno de los componentes en sujetos sanos.

Luego de la administración oral de olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida en adultos sanos normales, las concentraciones plasmáticas máximas de olmesartán, amlodipino e hidroclorotiazida se alcanzan en aproximadamente 1,5 a 3 horas, 6 a 8 horas y 1,5 a 2 horas, respectivamente.

La velocidad y el grado de absorción de olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida de la combinación de olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida son los mismos que cuando se administra como una combinación dual fija de olmesartán medoxomilo y amlodipino junto con un comprimido de hidroclorotiazida o cuando se administra como una combinación dual fija de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida junto con un comprimido de amlodipino con las mismas dosis. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida

Olmesartán medoxomilo

Absorción y distribución.

Olmesartan medoxomil es un profármaco. Se convierte rápidamente en el metabolito farmacológicamente activo, olmesartán, por las esterasas en la mucosa intestinal y en la sangre portal durante la absorción a través del tracto gastrointestinal. No se ha detectado olmesartán medoxomilo intacto ni resto de medoxomilo de cadena lateral intacta en plasma o heces. La biodisponibilidad absoluta media de olmesartán de una formulación en comprimido fue del 25,6%.

La concentración plasmática máxima promedio (C_{máx}) de olmesartán se alcanza dentro de aproximadamente 2 horas luego de la administración oral de olmesartán medoxomilo, y las

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

concentraciones plasmáticas de olmesartán aumentan aproximadamente linealmente al aumentar las dosis orales únicas hasta aproximadamente 80 mg.

Los alimentos tuvieron un efecto mínimo sobre la biodisponibilidad de olmesartán y, por lo tanto, olmesartán medoxomilo se puede administrar con o sin alimentos.

No se han observado diferencias clínicamente relevantes relacionadas con el género en la farmacocinética de olmesartán.

Olmesartán se une altamente a las proteínas plasmáticas (99,7%), pero el potencial para interacciones de desplazamiento de unión a proteínas clínicamente significativas entre olmesartán y otras sustancias activas coadministradas altamente unidas a proteínas es bajo (como lo confirma la falta de una interacción clínicamente significativa entre olmesartán medoxomilo y warfarina). La unión de olmesartán a las células sanguíneas es insignificante. El volumen medio de distribución después de la administración intravenosa es bajo (16 - 29 L).

Biotransformación y eliminación.

El clearance plasmático total de olmesartán fue típicamente de 1,3 L/h (CV 19%) y fue relativamente lento en comparación con el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 90 L/h). Luego de una dosis oral única de olmesartán medoxomilo marcado con ¹⁴C, 10-16% de la radiactividad administrada se excretó en la orina (la gran mayoría dentro de las 24 horas de la administración de la dosis) y el resto de la radiactividad recuperada se excretó en las heces. Sobre la base de la disponibilidad sistémica del 25,6%, se puede calcular que el olmesartán absorbido se elimina tanto por excreción renal (ca 40%) como por excreción hepatobiliar (ca 60%). Toda la radiactividad recuperada se identificó como olmesartán. No se detectó otro metabolito significativo.

El reciclaje enterohepático de olmesartán es mínimo. Dado que una gran proporción de olmesartán se excreta por vía biliar, el uso en pacientes con obstrucción biliar está contraindicado (ver sección 5).

La vida media de eliminación terminal de olmesartán varió entre 10 y 15 horas luego de múltiples dosis orales. El estado estacionario se alcanzó después de 2-5 días de dosificación y no se observó acumulación adicional después de 14 días de dosificación repetida. El clearance renal fue de aproximadamente 0,5 – 0,7 L/h y fue independiente de la dosis.

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Interacciones con medicamentos:

Agente secuestrante de ácidos biliares colesevelam: La administración concomitante de 40 mg de olmesartán medoxomilo y 3.750 mg de hidrocloreuro de colesevelam en sujetos sanos dio como resultado una reducción del 28% en la C_{máx} y del 39% en el AUC del olmesartán. Se observaron efectos menores, reducción de 4% y 15% en la C_{máx} y el AUC respectivamente, cuando se administró olmesartán medoxomilo 4 horas antes de clorhidrato de colesevelam. La vida media de eliminación de olmesartán se redujo en un 50 - 52% independientemente de si se administró concomitantemente o 4 horas antes del clorhidrato de colesevelam (ver sección 7).

Amlodipino

Absorción y distribución.

Luego de la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien con niveles sanguíneos máximos entre 6-12 horas después de la dosis. Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta está entre 64 y 80%. El volumen de distribución es de aproximadamente 21 l/kg. Los estudios in vitro han demostrado que aproximadamente el 97,5% del amlodipino circulante se une a las proteínas plasmáticas. La absorción de amlodipino no se ve afectada por la ingesta concomitante de alimentos.

Biotransformación y eliminación.

La vida media de eliminación plasmática terminal es de aproximadamente 35-50 horas y es consistente con la dosificación una vez al día.

Amlodipino se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos inactivos con el 10% del compuesto original y el 60% de los metabolitos excretados en la orina.

Hidroclorotiazida

Absorción y distribución.

Luego de la administración oral de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida en combinación, el tiempo promedio para alcanzar las concentraciones máximas de hidroclorotiazida fue de 1,5 a 2 horas después de la administración. Hidroclorotiazida se une a las proteínas en un 68% en el plasma y su volumen aparente de distribución es de 0,83 a 1,14 l/kg.

Biotransformación y eliminación.

Hidroclorotiazida no se metaboliza en el hombre y se excreta casi por completo como sustancia activa inalterada en la orina. Alrededor del 60% de la dosis oral se elimina como sustancia activa sin cambios

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

dentro de las 48 horas. El clearance renal es de aproximadamente 250 - 300 ml/min. La vida media de eliminación terminal de la hidroclorotiazida es de 10 a 15 horas.

Farmacocinética en poblaciones especiales.

Población pediátrica:

La Agencia Europea de Medicamentos ha renunciado a la obligación de presentar los resultados de los estudios con el medicamento de referencia que contiene comprimidos recubiertos de olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida en todos los subconjuntos de la población pediátrica en hipertensión esencial.

Ancianos (65 años o más):

En pacientes hipertensos, el AUC de olmesartán en estado estacionario se incrementó en aproximadamente un 35% en personas de edad avanzada (65-75 años) y en un 44% en personas muy mayores (≥ 75 años) en comparación con el grupo de edad más joven (ver sección 12). Esto puede estar relacionado, al menos en parte, con una disminución media de la función renal en este grupo de pacientes. Sin embargo, el régimen de dosificación recomendado para las personas mayores es el mismo, aunque se debe tener precaución al aumentar la dosis.

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en sujetos de edad avanzada y más jóvenes. El clearance de amlodipino tiende a disminuir con los aumentos resultantes en el AUC y la vida media de eliminación en las personas mayores.

Los aumentos en el AUC y la vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad de los pacientes en este estudio (ver sección 6). Datos limitados sugieren que el clearance sistémico de hidroclorotiazida se reduce tanto en pacientes sanos como personas mayores hipertensas en comparación con jóvenes voluntarios sanos.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, el AUC de olmesartán en estado estacionario aumentó en un 62%, 82% y 179% en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los controles sanos (ver secciones 6 y 12). No se ha estudiado la farmacocinética de olmesartán medoxomilo en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Amlodipino se metaboliza ampliamente en metabolitos inactivos. El diez por ciento de la sustancia se excreta sin cambios en la orina. Los cambios en la concentración plasmática de amlodipino no están correlacionados con el grado de insuficiencia renal. En estos pacientes, se puede administrar amlodipino a la dosis normal. Amlodipino no es dializable.

La vida media de hidroclorotiazida se prolonga en pacientes con insuficiencia renal.

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Insuficiencia hepática:

Luego de la administración oral única, los valores de AUC de olmesartán son 6% y 65% más altos en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente, que en los correspondientes controles en pacientes sanos. La fracción libre de olmesartán a las 2 horas luego de administrada la dosis en sujetos sanos, en pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con insuficiencia hepática moderada es de 0,26%, 0,34% y 0,41%, respectivamente.

Luego de repetidas dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada, el AUC promedio de olmesartán es nuevamente un 65% más alto que en los controles sanos pareados. Los valores medios de Cmax de olmesartán son similares en sujetos con insuficiencia hepática y sanos. Olmesartán medoxomilo no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 6 y 12).

Se dispone de datos clínicos muy limitados sobre la administración de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática. El clearance de amlodipino disminuye y la vida media se prolonga en pacientes con insuficiencia hepática, lo que resulta en un aumento en el AUC de aproximadamente 40% - 60% (ver secciones 6 y 12).

La insuficiencia hepática no influye significativamente en la farmacocinética de hidroclorotiazida.

3.3 Datos preclínicos de seguridad.

Combinación de olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida.

El estudio de toxicidad de dosis repetidas en ratas demostró que la administración combinada de olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida no aumentó ninguna de las toxicidades previamente reportadas y existentes de los agentes individuales, ni indujo ninguna nueva toxicidad, y no se observaron efectos toxicológicamente sinérgicos.

No se han realizado estudios adicionales de mutagenicidad, carcinogenicidad y toxicidad reproductiva para la combinación de olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida basado en el bien entendido perfil de seguridad de los ingredientes activos individuales.

Olmesartán medoxomilo

En estudios de toxicidad crónica en ratas y perros, olmesartán medoxomilo mostró efectos similares a otros antagonistas del receptor AT1 e inhibidores de la ECA: urea sanguínea elevada (BUN) y creatinina; reducción en el peso del corazón; reducción de los parámetros de glóbulos rojos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito); Indicaciones histológicas de daño renal (lesiones regenerativas del epitelio renal, engrosamiento de la membrana basal, dilatación de los túbulos). Estos efectos adversos causados

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

por la acción farmacológica del olmesartán medoxomilo también se han producido en ensayos preclínicos en otros antagonistas de los receptores AT1 y en inhibidores de la ECA y pueden reducirse mediante la administración oral simultánea de cloruro de sodio.

Al igual que otros antagonistas del receptor AT1, se encontró que olmesartán medoxomilo aumenta la incidencia de roturas cromosómicas en cultivos celulares in vitro, pero no in vivo. Los datos generales de un completo programa de pruebas de genotoxicidad sugieren que olmesartán es muy poco probable que ejerza efectos genotóxicos en condiciones de uso clínico.

Olmesartán medoxomilo no fue cancerígeno en ratas o ratones transgénicos.

En estudios reproductivos en ratas, olmesartán medoxomilo no afectó la fertilidad y no hubo evidencia de un efecto teratogénico. En común con otros antagonistas de angiotensina II, la supervivencia de la descendencia se redujo y se observó dilatación pélvica del riñón después de la exposición de las madres al final del embarazo y la lactancia. En conejos no hubo indicios de un efecto fetotóxico.

Amlodipino

Toxicología reproductiva

Los estudios reproductivos en ratas y ratones han mostrado una fecha de parto tardía, una duración prolongada del parto y una disminución de la supervivencia del cachorro a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos basada en mg/kg.

Deterioro de la fertilidad.

No hubo efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos durante 64 días y hembras 14 días antes del apareamiento) a dosis de hasta 10 mg/kg/día (8 veces * la dosis humana máxima recomendada de 10 mg sobre la base de mg/m²). En otro estudio de ratas en el que las ratas macho fueron tratadas con amlodipino besilato durante 30 días a una dosis comparable a la dosis humana basada en mg/kg, se encontró una disminución de la hormona foliculoestimulante y de la testosterona en plasma, así como disminuciones en la densidad de espermatozoides y en el número de espermátidas maduras y células de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Las ratas y ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a concentraciones calculadas para proporcionar niveles de dosificación diarios de 0,5; 1,25 y 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (para ratones, similar a, y para ratas el doble* de la dosis clínica máxima recomendada de 10 mg sobre la base mg/m²) fue cercana a la dosis máxima tolerada para ratones, pero no para ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el fármaco ni a nivel genético ni cromosómico.

* Basado en el peso del paciente de 50 kg.

Hidroclorotiazida

Los estudios con hidroclorotiazida han demostrado evidencia equívoca de un efecto genotóxico o cancerígeno en algunos modelos experimentales. Sin embargo, la amplia experiencia humana con hidroclorotiazida no ha demostrado una asociación entre su uso y un aumento de la neoplasia.

4. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Terapia complementaria

Oltan Amlo D **40/5/12,5** está indicado en pacientes adultos cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con la combinación de olmesartán medoxomilo y amlodipino, administrado como formulación de dos componentes, **en las mismas dosis.**

Terapia de sustitución

Oltan Amlo D **40/5/12,5** comprimidos recubiertos se indica como terapia de sustitución en pacientes adultos cuya presión arterial está controlada adecuadamente con la combinación de olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida, **en las mismas dosis,** administrado como un componente dual (olmesartán medoxomilo y amlodipino u olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida) y una formulación de un solo componente (hidroclorotiazida o amlodipino).

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, a derivados de dihidropiridina o a sustancias derivadas de sulfonamidas (dado que hidroclorotiazida es un fármaco derivado de sulfonamida), o a alguno de los excipientes descritos en sección 1.

- Insuficiencia renal grave (ver secciones 3.2 y 6).
- Hipocalcemia refractaria, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.
- Insuficiencia hepática grave, colestasis y trastornos obstructivos biliares (ver sección 3.2).
- 2do y 3er trimestre del embarazo (ver secciones 6 y 8).

El uso concomitante de Oltan Amlo D **40/5/12,5** con productos que contienen aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o pacientes con insuficiencia renal (GFR <60 mL/min/1,73 m²) (ver secciones 3.1 y 7).

Debido al componente amlodipino, Oltan Amlo D **40/5/12,5** está contraindicado en pacientes con:

- Shock (incluido shock cardiogénico).
- Hipotensión severa.
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis aórtica de alto grado).
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable luego de un infarto agudo de miocardio.

6. Advertencias y precauciones especiales de uso.

Pacientes con hipovolemia o con depleción de sodio.

La hipotensión sintomática puede ocurrir en pacientes con volumen y/o depleción de sodio como resultado de una terapia diurética vigorosa, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos, especialmente después de la primera dosis. Se recomienda la corrección de esta afección antes de la administración de Oltan Amlo D **40/5/12,5** o una estrecha supervisión médica al inicio del tratamiento.

Otras afecciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluida la estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, rara vez, insuficiencia renal aguda.

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Hipertensión Renovascular

Existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria de un único riñón funcional se tratan con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante renal:

No se recomienda el uso de Oltan Amlo D **40/5/12,5** en pacientes con insuficiencia renal **leve, moderada o grave** (clearance de creatinina <30 mL/min) (ver secciones 3.2, 5, y 12).

La azotemia asociada a diuréticos tiazídicos puede ocurrir en pacientes con insuficiencia renal.

Si la insuficiencia renal progresiva se vuelve evidente, es necesaria una reevaluación cuidadosa de la terapia, considerando la interrupción de la terapia con diuréticos.

No hay experiencia en la administración de Olmesartán medoxomilo / Amlodipino / Hidroclorotiazida en pacientes con un trasplante renal reciente o en pacientes con insuficiencia renal terminal (es decir, clearance de creatinina <12 mL/min).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hipercalemia y disminuye la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual de RAAS mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver secciones 3.1 y 7).

Si la terapia de bloqueo dual se considera absolutamente necesaria, solo deberá realizarse bajo la supervisión de un especialista y estar sujeta a una estrecha vigilancia de la función renal, electrolitos y presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II no deben usarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

Insuficiencia hepática:

La exposición a amlodipino y olmesartán medoxomilo aumenta en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 3.2).

Además, las alteraciones menores del equilibrio de líquidos y electrolitos durante la terapia con tiazidas pueden precipitar el coma hepático en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva.

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Se debe tener cuidado cuando se administra Oltan Amlo D 40/5/12,5 a pacientes con insuficiencia hepática leve.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de olmesartán medoxomilo no debe superar los 20 mg (ver sección 12), **por lo tanto, Oltan Amlo D 40/5/12,5 no está recomendado en esa población.**

En pacientes con insuficiencia hepática, el inicio del tratamiento debe iniciarse en el extremo inferior del rango de dosificación de amlodipino y se debe tener precaución, tanto en el tratamiento inicial como al aumentar la dosis.

El uso de Oltan Amlo D 40/5/12,5 está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, colestasis u obstrucción biliar (ver sección 5).

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Debido al componente amlodipino de Oltan Amlo D40/5/12,5, así también como con otros vasodilatadores, se recomienda precaución especial en pacientes que sufren estenosis aórtica o mitral, o miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Aldosteronismo primario

Los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responderán a los medicamentos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, el uso de Oltan Amlo D 40/5/12,5 no está recomendado en estos pacientes.

Efectos metabólicos y endocrinos.

La terapia con tiazidas puede afectar la tolerancia a la glucosa. En pacientes diabéticos, pueden requerirse ajustes de dosis de insulina o agentes hipoglucemiantes orales (ver sección 7). La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante la terapia con tiazidas.

El aumento en los niveles de colesterol y triglicéridos son efectos indeseables que se sabe están asociados con la terapia con diuréticos tiazídicos.

Puede producirse hiperuricemia o puede precipitarse gota en algunos pacientes que reciben terapia con tiazidas.

Desequilibrio electrolítico

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Como para cualquier paciente que recibe terapia diurética, la determinación periódica de electrolitos séricos debe realizarse a intervalos apropiados.

Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio de líquidos o electrolitos (incluyendo hipocalemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Señales de advertencia del desbalance de fluidos o de electrolitos son la sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales como náuseas o vómitos (ver sección 10).

El riesgo de hipocalemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis enérgica, pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y pacientes que reciben terapia concomitante con corticosteroides o ACTH (ver sección 7).

Por el contrario, debido al antagonismo en los receptores de angiotensina II (AT1) a través del componente olmesartán medoxomilo de Oltan Amlo D **40/5/12,5** puede producirse hipercalemia, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca, y diabetes mellitus. Se recomienda una estrecha monitorización del potasio sérico en pacientes en riesgo.

Los diuréticos ahorradores de potasio, los suplementos de potasio o los sustitutos de la sal que contienen potasio y otros medicamentos que pueden aumentar los niveles séricos de potasio (p. Ej., Heparina) deben administrarse con precaución junto con Oltan Amlo D **40/5/12,5** (ver sección 7) junto con una monitorización frecuente de los niveles de potasio.

No hay evidencia de que olmesartán medoxomilo reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. El déficit de cloruro es generalmente leve y usualmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar una elevación intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio.

La hipercalemia puede ser evidencia de un hiperparatiroidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de realizar pruebas para la función paratiroidea.

Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede provocar hipomagnesemia.

La hiponatremia dilucional puede ocurrir en pacientes edematosos en climas cálidos.

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Litio

Al igual que con otros antagonistas de los receptores de angiotensina II, no se recomienda la administración conjunta de Oltan Amlo D **40/5/12,5** con litio (ver sección 7).

Insuficiencia cardíaca

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se pueden anticipar cambios en la función renal en individuos susceptibles.

En pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina – angiotensina - aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser tratados con precaución. En un estudio a largo plazo controlado con placebo de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (NYHA III y IV), la incidencia informada de edema pulmonar fue mayor en el grupo de amlodipino que en el grupo placebo (ver sección 3.1). Los bloqueadores de los canales de calcio, incluido el amlodipino, deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y mortalidad.

Enteropatía tipo Sprue

En casos muy raros, se ha informado diarrea crónica grave con pérdida de peso sustancial en pacientes que toman olmesartan meses o años después del inicio del fármaco, posiblemente causada por una reacción de hipersensibilidad retrasada localizada. Las biopsias intestinales de pacientes a menudo demostraron atrofia vellosa. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartan, y en ausencia de otras etiologías aparentes, el tratamiento con olmesartan debe suspenderse inmediatamente y no debe reiniciarse. Si la diarrea no mejora durante la semana posterior a la interrupción, se deben considerar otros consejos especializados (por ejemplo, un gastroenterólogo).

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrásica, resultando en miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen un inicio agudo de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y, por lo general, ocurre entre unas horas y semanas después del inicio del fármaco. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión permanente. El tratamiento primario es discontinuar hidroclorotiazida lo más rápido

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

posible. Es posible que se deban considerar tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos si la presión intraocular permanece sin control. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma de ángulo cerrado agudo pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o a la penicilina (ver sección 10).

Embarazo

Los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben iniciarse durante el embarazo. A menos que la terapia continua de antagonistas de los receptores de angiotensina II se considere esencial, pacientes que planeen un embarazo deberán considerar su cambio a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se diagnostica el embarazo, el tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II debe interrumpirse de inmediato y, si corresponde, se debe iniciar una terapia alternativa (ver secciones 5 y 8).

Población pediátrica

Oltan Amlo D **40/5/12,5** no está indicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Ancianos

En los ancianos, el aumento de la dosis debe realizarse con cuidado (ver sección 3.2).

Fotosensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con diuréticos tiazídicos. Si se produce una reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento con Oltan Amlo D **40/5/12,5**, se recomienda suspender el tratamiento. Si se considera necesario volver a administrar el diurético, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma (CPNM) [carcinoma de células basales (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos con base en el Registro Nacional Danés de Cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Los pacientes tratados con HCTZ deben ser informados del riesgo del CPNM, indicándoles que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las medidas preventivas como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente CPNM.

Otros

Al igual que con cualquier agente antihipertensivo, la reducción excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica podría provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida pueden ocurrir en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con dicho historial.

Se ha informado una exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de diuréticos tiazídicos.

Al igual que con todos los otros antagonistas del receptor de angiotensina II, el efecto reductor de la presión arterial de olmesartan es algo menor en pacientes negros que en pacientes no negros, sin embargo, este efecto no se observó en uno de los tres ensayos clínicos realizados con comprimidos de Olmesartán medoxomilo / Amlodipino / Hidroclorotiazida que incluyeron pacientes negros (30%), ver también sección 3.1

Oltan Amlo D 40/5/12,5 contiene lactosa

Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

7. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Interacciones potenciales relacionadas con la combinación de Olmesartan medoxomilo / Amlodipino / Hidroclorotiazida:

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Uso concomitante no recomendado

Litio

Se han reportado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y, raramente, con antagonistas de los receptores de angiotensina II. Además, las tiazidas reducen el clearance renal de litio y, en consecuencia, pueden aumentar el riesgo de toxicidad por litio. Por lo tanto, no se recomienda el uso de la combinación olmesartan medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida y litio (ver sección 6). Si el uso de la combinación resulta necesario, se recomienda un control cuidadoso de los niveles séricos de litio.

Uso concomitante que requiere precaución

Baclofeno

Se puede producir la potenciación del efecto antihipertensivo.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Los AINEs (es decir, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día), inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos y de los antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En algunos pacientes con función renal comprometida (por ejemplo, pacientes deshidratados o personas de edad avanzada con función renal comprometida), la administración conjunta de antagonistas y agentes del receptor de angiotensina II que inhiben la ciclooxigenasa puede provocar un mayor deterioro de la función renal, incluida una posible insuficiencia renal aguda, que generalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en los ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal después del inicio de la terapia concomitante como también periódicamente después.

Uso concomitante a tener en cuenta

Amifostina

Se puede producir la potenciación del efecto antihipertensivo.

Otros agentes antihipertensivos

El efecto reductor de la presión arterial de la combinación de olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida puede verse aumentado con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos.

Puede ocurrir potenciación de la hipotensión ortostática.

Posibles interacciones relacionadas con Olmesartan medoxomilo:

Uso concomitante no recomendado

Inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskiren

Los datos de los ensayos clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de eventos adversos como hipotensión, hipercalemia y disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un único agente de acción RAAS (ver secciones 3.1, 5 y 6).

Medicamentos que afectan los niveles de potasio.

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que pueden aumentar los niveles séricos de potasio (p. Ej., Heparina, inhibidores de la ECA) puede provocar un aumento del potasio sérico. Si los medicamentos que afectan el potasio se prescriben en combinación con Olmesartan medoxomilo / Amlodipino / Hidroclorotiazida, se recomienda monitorizar el potasio sérico.

Información Adicional

Agente secuestrante de ácidos biliares colesevelam

La administración concurrente del agente secuestrante de ácidos biliares clorhidrato de colesevelam reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartan y reduce t_{1/2}. La administración de olmesartan medoxomilo al menos 4 horas antes del clorhidrato de colesevelam disminuyó el efecto de interacción farmacológica. Se debe considerar la administración de olmesartan medoxomilo al menos 4 horas antes de la dosis de clorhidrato de colesevelam (ver sección 3.2).

Después del tratamiento con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio), se observó una modesta reducción en la biodisponibilidad de olmesartan.

Olmesartan medoxomilo no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética o farmacodinámica de la warfarina o la farmacocinética de la digoxina.

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

La administración conjunta de olmesartan medoxomilo con pravastatina no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de ninguno de los componentes en sujetos sanos.

El olmesartan no tuvo efectos inhibitorios clínicamente relevantes sobre las enzimas citocromo P450 humanas 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 in vitro, y no tuvo o indujo mínimos efectos inductores la actividad del citocromo P450 en ratas. No se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartan y medicamentos metabolizados por las enzimas citocromo P450 anteriores.

Posibles interacciones relacionadas con amlodipino:

Uso concomitante que requiere precaución

Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino

Inhibidores de CYP3A4:

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo de la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones farmacocinéticas puede ser más pronunciada en los ancianos. Existe un mayor riesgo de hipotensión. Se recomienda una estrecha observación de los pacientes y, por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis.

Inductores CYP3A4:

Tras la administración conjunta de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe controlar la presión arterial y considerar la regulación de la dosis durante y después de la medicación concomitante, particularmente con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, hipericum perforatum).

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o jugo de pomelo, ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, aumentando la disminución de la presión arterial.

Dantroleno (infusión): en animales, se observa fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hipercalemia después de la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hipercalemia, se recomienda evitar la administración conjunta de bloqueadores de los canales de calcio, como amlodipino, en pacientes susceptibles de hipertermia maligna y en el manejo de la hipertermia maligna.

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos.

El efecto reductor de la presión arterial de amlodipino se suma a los efectos reductores de la presión arterial de otros agentes antihipertensivos.

En estudios de interacción clínica, amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina o warfarina.

Simvastatina: la administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina resultó en un aumento del 77% en la exposición a la simvastatina en comparación con la simvastatina sola. Limite la dosis de simvastatina en pacientes con amlodipino a 20 mg diarios.

Tacrolimus: existe un riesgo de aumento de los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se administra conjuntamente con amlodipino. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino en un paciente tratado con tacrolimus requiere monitoreo de los niveles sanguíneos de tacrolimus y ajuste de dosis de tacrolimus cuando sea apropiado.

Ciclosporina: en un estudio prospectivo en pacientes con trasplante renal, se observó un aumento promedio del 40% en los niveles mínimos de ciclosporina cuando se usa concomitantemente con amlodipino. La coadministración de olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida con ciclosporina puede aumentar la exposición a la ciclosporina. Monitorear los niveles mínimos de ciclosporina durante el uso concomitante y las reducciones de dosis de ciclosporina se deben realizar según sea necesario.

Posibles interacciones relacionadas con hidroclorotiazida:

Uso concomitante no recomendado

Medicamentos que afectan los niveles de potasio.

El efecto reductor de potasio de hidroclorotiazida puede verse potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados con la pérdida de potasio e hipocalemia (p. Ej. otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Tal uso concomitante, por lo tanto, no es recomendado.

Uso concomitante que requiere precaución

Sales de calcio

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar el calcio sérico debido a la disminución de la excreción. Si se deben recetar suplementos de calcio, se debe controlar el calcio sérico y ajustar la dosis de calcio en consecuencia.

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Colestiramina y resinas de colestipol

La absorción de hidroclorotiazida se ve afectada en presencia de resinas de intercambio aniónico.

Glucósidos digitálicos

La hipocalcemia y la hipomagnesemia inducidas por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digital.

Medicamentos afectados por trastornos séricos de potasio.

Se recomienda la monitorización periódica del potasio sérico y el ECG cuando la combinación olmesartan medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida se administra con medicamentos afectados por alteraciones séricas de potasio (por ejemplo, glucósidos y antiarrítmicos de digital) y con los siguientes medicamentos inductores de torsades de pointes (taquicardia ventricular) (incluidos algunos antiarrítmicos), siendo la hipocalcemia un factor predisponente para torsades de pointes (taquicardia ventricular):

- Antiarrítmicos de clase Ia (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
- Antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
- Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
- Otros (por ejemplo, bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacin, terfenadina, vincamina IV).

Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (por ejemplo, tubocurarina)

Hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de los relajantes del músculo esquelético no despolarizantes.

Agentes anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno)

Aumento de la biodisponibilidad de los diuréticos de tipo tiazida al disminuir la motilidad gastrointestinal y la tasa de vaciado del estómago.

Medicamentos antidiabéticos (agentes orales e insulina).

El tratamiento con una tiazida puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético.

Metformina

Metformina debe usarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional relacionada con la hidroclorotiazida.

Betabloqueantes y diazóxido

Las tiazidas pueden potenciar el efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y el diazóxido.

Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina)

El efecto de las aminas presoras puede disminuir.

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (por ejemplo, probenecid, sulfipirazona y alopurinol)

Puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos uricosúricos ya que hidroclorotiazida puede elevar el nivel de ácido úrico sérico. El aumento de la dosis de probenecid o sulfipirazona puede ser necesario. La administración conjunta de una tiazida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Amantadina

Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por amantadina.

Agentes citotóxicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato)

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

Salicilatos

En caso de altas dosis de salicilatos, hidroclorotiazida puede aumentar el efecto tóxico de los salicilatos en el sistema nervioso central.

Metildopa

Ha habido informes aislados de anemia hemolítica que ocurre con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

Ciclosporina

El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones de tipo gota.

Tetraciclinas

La administración concomitante de tetraciclinas y tiazidas aumenta el riesgo de aumento de urea inducido por tetraciclina. Esta interacción probablemente no sea aplicable a la doxiciclina.

8. Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo

El uso de la combinación de olmesartan medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 5 y 6). Dados los efectos de los componentes individuales en este producto combinado durante el embarazo, no se recomienda el uso de Oltan Amlo D **40/5/12,5** durante el primer trimestre de embarazo.

Olmesartan medoxomilo

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el primer trimestre del embarazo. El uso de antagonistas del receptor de angiotensina II está contraindicado durante el 2º y 3º trimestre del embarazo (ver secciones 5 y 6).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad después de la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, un pequeño aumento en el riesgo no puede ser excluido. Si bien no hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con los antagonistas de los receptores de angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. A menos que la terapia con bloqueadores del receptor de angiotensina continúe considerándose esencial, las pacientes que planean un embarazo deben cambiarse a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tienen un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo.

Cuando se diagnostica el embarazo, el tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II debe suspenderse de inmediato y, si corresponde, se debe iniciar una terapia alternativa.

Se sabe que la exposición a la terapia con antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el segundo y tercer trimestres induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hipercalcemia) (ver también sección 3.3).

Si la exposición a los antagonistas de los receptores de angiotensina II ha ocurrido desde el segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía de la función renal y del cráneo. Bebés, cuyas madres han tomado antagonistas de los receptores de angiotensina II deben observarse atentamente para detectar hipotensión (ver también secciones 5 y 6).

Hidroclorotiazida

Existe una experiencia limitada con hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes.

Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Según el mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión feto-placentaria y puede causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no debe usarse para el edema gestacional, la hipertensión gestacional o la preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y la hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Hidroclorotiazida no debe usarse para la hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en situaciones raras en las que no se pueda usar otro tratamiento.

Amlodipino

Los datos sobre un número limitado de embarazos expuestos no indican que amlodipino u otros antagonistas de los receptores de calcio tengan un efecto nocivo sobre la salud del feto. Sin embargo, puede haber un riesgo de parto prolongado.

Lactancia

Durante la lactancia, la combinación de olmesartan medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida no es recomendada y son preferibles tratamientos alternativos con mejores perfiles de seguridad establecidos durante la lactancia, especialmente durante la lactancia de un recién nacido o un bebé prematuro.

Olmesartan se excreta en la leche de las ratas lactantes. Sin embargo, no se sabe si el olmesartan pasa a la leche humana.

Amlodipino se excreta en la leche humana. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha estimado con un rango intercuartil del 3 al 7%, con un máximo del 15%. El efecto de amlodipino se desconoce en lactantes.

Hidroclorotiazida se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Las tiazidas en dosis altas causan diuresis intensa que pueden inhibir la producción de leche.

No se recomienda el uso de la combinación de olmesartan medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida durante la lactancia. Si se usa Oltan Amlo D **40/5/12,5** durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posible.

Fertilidad

Se han informado cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides en algunos pacientes tratados con bloqueadores de los canales de calcio.

Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio con ratas, se encontraron efectos adversos sobre la fertilidad masculina (ver sección 3.3).

9. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No se han realizado estudios sobre los efectos y la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los pacientes que toman terapia antihipertensiva pueden tener mareos, dolor de cabeza, náuseas o fatiga y que estos síntomas pueden afectar la capacidad de reacción. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

10. Efectos Adversos (no deseados)

La seguridad de la combinación de olmesartan medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida se investigó en ensayos clínicos sobre 7.826 pacientes los que recibieron olmesartan medoxomilo en combinación con amlodipino e hidroclorotiazida.

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos, los estudios de seguridad posteriores a la autorización y los informes espontáneos se resumen en la tabla 1 para la combinación de olmesartan medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida, así como para los componentes individuales olmesartan medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida en función del perfil de seguridad conocido de los componentes individuales.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con olmesartan medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida son edema periférico, dolor de cabeza y mareos.

Se han utilizado las siguientes terminologías para clasificar la aparición de efectos no deseados:

Muy común ($\geq 1 / 10$)

Común ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$)

Poco común ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$)

Muy raro ($< 1 / 10.000$)

Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas con olmesartan medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida y los componentes individuales

MedDRA Órgano del sistema clase	Reacciones adversas	Frecuencia			
		Comprimidos recubiertos de olmesartan medoxomilo/amlodipino/hidroclorotiazida	Olmesartan	Amlodipino	HCTZ
Infecciones e infestaciones.	Infección del tracto respiratorio superior	Común			
	Nasofaringitis	Común			
	Infección del tracto	Común	Común		

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

	urinario				
	Sialadenitis				Raro
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas)				Desconocido
Desórdenes del sistema linfático y sanguíneo	Leucopenia			Muy raro	Raro
	Trombocitopenia		Poco común	Muy raro	Raro
	Depresión de la médula ósea				Raro
	Neutropenia / Agranulocitosis				Raro
	Anemia hemolítica				Raro
	Anemia aplástica				
Desórdenes del sistema inmune	Reacción anafiláctica		Poco común		
	Hipersensibilidad a las drogas			Muy raro	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición.	Hipercalemia	Poco común	Raro		
	Hipocalemia	Poco común			Común
	Anorexia				Poco común
	Glicosuria				Común
	Hipercalcemia				Común
	Hiperglicemia			Muy raro	Común
	Hipomagnesemia				Común
	Hiponatremia				Común
	Hipocloremia				Común
	Hipertrigliceridemia		Común		Muy común
	Hipercolesterolemia				Muy común
	Hiperuricemia		Común		Muy común
	Alcalosis hipoclorémica				Muy raro
Hiperamilasemia				Común	
Trastornos psiquiátricos	Estado de confusión			Raro	Común
	Depresión			Poco común	Raro
	Apatía				Raro
	Irritabilidad			Poco común	
	Inquietud				Raro
	Cambios de humor (incluyendo			Poco común	

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

	ansiedad)				
	Trastornos del sueño (incluido insomnio)			Poco común	Raro
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Común	Común	Común	Común
	Dolor de cabeza	Común	Común	Común	Común
	Mareos posturales	Poco común			
	Presíncope	Poco común			
	Disgeusia			Poco común	
	Hipertonía			Muy raro	
	Hipoestesia			Poco común	
	Parestesia			Poco común	Raro
	Neuropatía periférica			Muy raro	
	Somnolencia			Común	
	Síncope			Poco común	
	Convulsiones				Raro
	Pérdida del apetito				Poco común
	Temblor			Poco común	
Trastorno extrapiramidal			Desconocido		
Trastornos oculares	Trastornos visuales (incluyendo diplopía, visión borrosa).			Común	Raro
	Lagrimeo disminuido				Raro
	Empeoramiento de la miopía.				Poco común
	Xantopsia				Raro
	Miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado				Desconocido
Trastornos del oído y del laberinto.	Vértigo	Poco común	Poco común		Raro
	Tinnitus			Poco común	
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Común		Común	
	Taquicardia	Poco común			
	Infarto al miocardio			Muy raro	
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia)			Poco común (incluido el agravamiento)	Raro

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

	ventricular y fibrilación auricular)			de la angina de pecho)	
	Angina pectoris		Poco común	Poco común (incluyendo agravamiento de la angina pectoris)	
Trastornos vasculares	Hipotensión	Común	Raro	Poco común	
	Enrojecimiento	Poco común		Común	
	Hipotensión ortostática				Poco común
	Vasculitis (incluyendo angeitis necrotizante)			Muy raro	Raro
	Trombosis				Raro
	Embolismo				Raro
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco común	Común	Poco común	
	Bronquitis		Común		
	Disnea			Común	Raro
	Faringitis		Común		
	Rinitis		Común	Poco común	
	Neumonía aguda intersticial				Raro
	Dificultad respiratoria				Poco común
	Edema pulmonar				Raro
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Común	Común		Común
	Nausea	Común	Común	Común	Común
	Constipación	Común			Común
	Sequedad bucal	Poco común		Poco común	
	Dolor abdominal		Común	Común	Común
	Hábitos intestinales alterados (incluyendo diarrea y estreñimiento)			Común	
	Meteorismo				Común
	Dispepsia		Común	Común	
	Gastritis			Muy raro	
	Irritación gástrica				Común
	Gastroenteritis		Común		
Hiperplasia gingival			Muy raro		

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

	Íleo paralítico				Muy raro	
	Pancreatitis			Muy raro	Raro	
	Vómitos		Poco común	Poco común	Común	
	Enteropatía tipo Sprue (ver sección 6)		Muy raro			
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis			Muy raro		
	Ictericia (ictericia colestática intrahepática)			Muy rara	Raro	
	Colecistitis aguda				Raro	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia			Poco común		
	Angioedema		Raro	Muy raro		
	Dermatitis alérgica		Poco común			
	Eritema multiforme			Muy raro		
	Eritema				Poco común	
	Lupus eritematoso cutáneo como reacciones				Raro	
	Exantema		Poco común	Poco común		
	Dermatitis exfoliativa			Muy raro		
	Hiperhidrosis			Poco común		
	Reacciones de fotosensibilidad			Muy raro	Poco común	
	Prurito		Poco común	Poco común	Poco común	
	Púrpura			Poco común	Poco común	
	Edema de Quincke			Muy raro		
	Rash		Poco común	Poco común	Poco común	
	Reactivación de lupus eritematoso cutáneo				Raro	
	Necrólisis epidérmica tóxica				Desconocida	Raro
	Decoloración de la piel				Poco común	
	Síndrome Stevens-Johnson				Muy raro	
	Urticaria			Poco común	Poco común	Poco común
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido	Espasmos musculares	Común	Raro	Común		
	Inflamación de articulaciones	Común				

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

conectivo	Debilidad muscular	Poco común			Raro
	Hinchazón de tobillos			Común	
	Artralgia			Poco común	
	Artritis		Común		
	Dolor de espalda		Común	Poco común	
	Paresia				Raro
	Mialgia		Poco común	Poco común	
	Dolor esquelético		Común		
Trastornos renales y urinarios	Pollakiuria	Común			
	Aumento de la frecuencia urinaria			Poco común	
	Fallo renal agudo		Raro		
	Hematuria		Común		
	Trastorno de la micción			Poco común	
	Nocturia			Poco común	
	Nefritis intersticial				Raro
Insuficiencia renal		Raro			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama.	Disfunción eréctil	Poco común		Poco común	Poco común
	Ginecomastia			Poco común	
Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio	Astenia	Común	Poco común	Común	
	Edema periférico	Común	Común		
	Fatiga	Común	Común	Común	
	Dolor en el pecho		Común	Poco común	
	Fiebre				Raro
	Síntomas tipo influenza		Común		
	Letargia		Raro		
	Malestar		Poco común	Poco común	
	Edema			Muy común	
	Dolor		Común	Poco común	
Edema facial		Poco común			
Investigaciones	Aumento de creatinina sanguínea	Común	Raro		Común
	Aumento de urea en sangre	Común	Común		Común
	Aumento ácido úrico en sangre	Común			
	Disminución	Poco común			

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

potasio en sangre				
Aumento de la gamma glutamil transferasa	Poco común			
Alanina aminotransferasa aumentada	Poco común			
Aspartato aminotransferasa aumentada	Poco común			
Enzimas hepáticas aumentadas		Común	Muy raro (mayormente consistente con colestasis)	
Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre		Común		
Disminución de peso			Poco común	
Aumento de peso			Poco común	

Se han notificado casos únicos de rabdomiólisis en asociación temporal con la ingesta de bloqueadores de los receptores de angiotensina II. Se han notificado casos únicos de síndrome extrapiramidal en pacientes tratados con amlodipino.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Cáncer de piel no melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23 – 1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68 – 4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labio se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7 – 2,6) que

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0 – 4,9) con el uso de dosis altas (-25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7 – 10,5) con la dosis acumulada más alta (-100.000 mg).

Otras reacciones adversas reportadas en estudios clínicos o de la experiencia posterior a la comercialización con una combinación de dosis fija de olmesartán medoxomilo y amlodipino y que aún no se informaron para los comprimidos recubiertos olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida, monoterapia con olmesartán medoxomilo o monoterapia con amlodipino o informados en una frecuencia más alta para la combinación dual (Tabla 2):

Tabla 2: Combinación de olmesartan medoxomilo y amlodipino		
Sistema Clase Órgano	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Raro	Hipersensibilidad al principio activo
Trastornos gastrointestinales	Poco común	Dolor abdominal superior
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas.	Poco común	Disminución de la lívido
Trastornos generales y condiciones administrativas del sitio	Común	Edema Pitting
	Poco común	Letargia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco común	Dolor en extremidad

Otras reacciones adversas reportadas en estudios clínicos o de la experiencia posterior a la comercialización con una combinación de dosis fija de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida y aún no informadas para olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida, monoterapia con olmesartán medoxomilo o monoterapia con hidroclorotiazida o informados con mayor frecuencia para la combinación dual (Tabla 3):

Tabla 3: Combinación de olmesartan medoxomilo y amlodipino		
Sistema Clase Órgano	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Raro	Alteraciones en la conciencia (como pérdida de conciencia)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco común	Eczema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco común	Dolor en extremidad
Investigaciones	Raro	Disminuciones menores en los valores medios de hemoglobina y hematocrito

11. Sobredosis

Síntomas

La dosis máxima de comprimidos recubiertos de Olmesartán medoxomilo / Amlodipino / Hidroclorotiazida es de 40 mg / 10 mg / 25 mg una vez al día. No hay información sobre sobredosis con olmesartan medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida en humanos. El efecto más probable de una sobredosis de olmesartan medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida es la hipotensión.

Los efectos más probables de la sobredosis de olmesartan medoxomilo son hipotensión y taquicardia; se puede encontrar bradicardia si se produce estimulación parasimpática (vagal).

Se puede esperar que la sobredosis de amlodipino conduzca a una vasodilatación periférica excesiva con marcada hipotensión y posiblemente una taquicardia refleja. Se ha informado de hipotensión sistémica marcada y potencialmente prolongada, que puede incluir shock con desenlace fatal.

La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia con el agotamiento de electrolitos (hipocalemia, hipocloremia) y la deshidratación resultante de una diuresis excesiva.

Los signos y síntomas más comunes de sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede provocar espasmos musculares y / o acentuar las arritmias cardíacas asociadas con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o ciertos medicamentos antiarrítmicos.

Tratamiento:

En caso de sobredosis de Olmesartan medoxomilo / Amlodipino / Hidroclorotiazida, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. El manejo depende del tiempo transcurrido desde la ingestión y la gravedad de los síntomas.

Si la ingesta es reciente, se puede considerar el lavado gástrico. En sujetos sanos, se ha demostrado que la administración de carbón activado inmediatamente o hasta 2 horas después de la ingestión de amlodipino reduce sustancialmente la absorción de amlodipino.

La hipotensión clínicamente significativa debido a una sobredosis de olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida requiere un apoyo activo del sistema cardiovascular, que incluye una estrecha monitorización de la función cardíaca y pulmonar, la elevación de las extremidades y atención al volumen de fluido circulante y producción de orina. Un vasoconstrictor puede ser útil para restaurar el tono vascular y la presión arterial, siempre que no haya contraindicaciones para su uso. Gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo del canal de calcio.

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Los electrolitos séricos y la creatinina deben controlarse con frecuencia. Si se produce hipotensión, el paciente debe colocarse en posición supina, con reposición de sal y volumen rápidamente.

Debido a que amlodipino está altamente unido a proteínas, no es probable que la diálisis sea beneficiosa.

Se desconoce la dializabilidad de olmesartan o hidroclorotiazida.

No se ha establecido el grado en que olmesartan y la hidroclorotiazida se eliminan mediante hemodiálisis.

12. Posología y método de administración:

Adultos: La dosis recomendada de Oltan Amlo D 40/5/12,5 es de un comprimido recubierto al día.

Terapia complementaria

Los comprimidos recubiertos de Olmesartán medoxomilo / Amlodipino / Hidroclorotiazida 40 mg / 5 mg / 12,5 mg pueden administrarse en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con olmesartán medoxomil 40 mg y amlodipino 5 mg tomados como combinación dual o en pacientes cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con Olmesartán medoxomilo / Amlodipino / Hidroclorotiazida comprimidos recubiertos 20 mg / 5 mg / 12,5 mg.

Se recomienda una titulación gradual de la dosificación de los componentes individuales antes de cambiar a la combinación de tres componentes. Cuando sea clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo desde la combinación de componente-dual a la combinación de tres componentes.

Terapia de sustitución

Pacientes controlados con dosis estables de olmesartán medoxomilo, amlodipino e hidroclorotiazida tomados al mismo tiempo como un componente dual (olmesartán medoxomilo y amlodipino u olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida) y una formulación de un solo componente (hidroclorotiazida o amlodipino) pueden cambiarse a Olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida comprimidos recubiertos conteniendo las mismas dosis de los componentes.

La dosis máxima recomendada de olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida es de 40 mg / 10 mg / 25 mg por día.

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Ancianos (65 años o más)

Se recomienda precaución en personas de edad avanzada, incluida una monitorización más frecuente de la presión arterial, particularmente a la dosis máxima de olmesartán medoxomilo / amlodipino / hidroclorotiazida de 40 mg / 10 mg / 25 mg por día.

Debe aumentarse la dosis con precaución en personas de edad avanzada (ver secciones 3.2 y 6).

Se dispone de datos muy limitados sobre el uso de Olmesartán medoxomilo / Amlodipino / Hidroclorotiazida en pacientes de 75 años o más. Se recomienda extrema precaución, incluyendo un control más frecuente de la presión arterial.

Insuficiencia renal

La dosis máxima en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina de 30 - 60 ml/min) es Olmesartán medoxomilo / Amlodipino / Hidroclorotiazida 20 mg / 5 mg / 12.5 mg, debido a la experiencia limitada de la dosis de 40 mg de olmesartán medoxomilo en este ~~paciente~~ grupo, **por lo tanto no se recomienda el uso de Oltan Amlo D 40/5/12,5 en esa población**

Está contraindicado el uso de Oltan Amlo D **40/5/12,5** en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min) (ver secciones 3.2, 5 y 6).

Insuficiencia hepática

Oltan Amlo D **40/5/12,5** comprimidos recubiertos deben administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver secciones 3.2 y 6).

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis máxima no debe exceder Olmesartán medoxomilo / Amlodipino / Hidroclorotiazida 20 mg / 5 mg / 12,5 mg una vez al día, **por lo tanto no se recomienda el uso de Oltan Amlo D 40/5/12,5 en esa población.**

Se recomienda una estrecha monitorización de la presión arterial y la función renal en pacientes con insuficiencia hepática.

Al igual que con todos los antagonistas del calcio, la vida media de amlodipino se prolonga en pacientes con insuficiencia hepática y no se han establecido recomendaciones de dosificación. Oltan Amlo D **40/5/12,5** comprimidos recubiertos debe administrarse con precaución en estos pacientes. La farmacocinética de amlodipino no se ha estudiado en insuficiencia hepática grave. Amlodipino debe iniciarse con la dosis más baja y ajustarse lentamente en pacientes con insuficiencia hepática. El uso de Oltan Amlo D **40/5/12,5** comprimidos recubiertos está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 3.2 y 5), colestasis u obstrucción biliar (ver sección 5).

REF.: RF1525921/21 REG. I.S.P. N° F-26603/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OLTAN AMLO D 40/5/12,5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Oltan Amlo D 40/5/12,5 comprimidos recubiertos en menores de 18 años debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

Método de administración

El comprimido debe tragarse con una cantidad suficiente de líquido (por ejemplo, un vaso de agua). El comprimido no debe masticarse y debe tomarse a la misma hora todos los días.

Oltan Amlo D 40/5/12,5 comprimidos recubiertos puede tomarse con o sin comida.

13. Condiciones de almacenamiento:

Mantener lejos del alcance de los niños, conservar en su envase original a menos de 25°C

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

14. Presentaciones:

Oltan Amlo D 40/5/12,5: Estuche conteniendo x comprimidos recubiertos.

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MEDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

ITF – LABOMED
Av. Cerro El Plomo 5420, Las Condes
Tel.: 2 26567800
www.itf-labomed.cl